

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego PUM w Szczecinie<sup>2</sup>Centrum HTA w Krakowie<sup>3</sup>Sanofi-Aventis Sp. z o.o., Warszawa

# Skuteczność kliniczna preparatu złożonego zawierającego ramipril i felodipinę ER w porównaniu z ramiprilem lub felodipiną ER stosowanymi w monoterapii lub z preparatami złożonymi zawierającymi werapamil SR i trandolapril lub amlodipinę i walsartan w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego — przegląd systematyczny

**Clinical effectiveness of a fixed-dose combination therapy with ramipril plus felodipine ER compared to monotherapy with ramipril or felodipine ER or to a fixed-dose combination therapy with verapamil SR and trandolapril or amlodipine and valsartan in treatment of primary hypertension — systematic review**

## Summary

**Background** Beta-blockers, diuretics, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I) and angiotensin receptor antagonists are commonly used as a first-line therapy in arterial hypertension monotherapy. But the majority of patients (70–80%) to sufficiently control their blood pressure require treatment with more than one antihypertensive agent. Calcium channel blockers (e.g. felodipine) are recommended as a first-line antihypertensive treatment. Combined use of ACE-I and calcium chan-

nel blocker may result in a good therapeutic effect given a complementary mode of action of the two agents.

The aim of the study was to assess clinical effectiveness measured by clinical efficacy and safety of a fixed-dose combination therapy with ramipril plus felodipine ER compared with monotherapy with ramipril or felodipine ER or with a fixed-dose combination therapy with verapamil SR and trandolapril or amlodipine and valsartan as treatment options of primary hypertension.

**Material and methods** Clinical assessment was performed according to PolAHTA Guidelines; analysis and credibility evaluation were based on evidence-based medicine. In order to find the most relevant clinical publications a systematic review of medical databases was performed.

**Results** Systematic review revealed 7 reference publications of clinical trials which were used in specific analyses.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka  
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych  
SPSK Nr 1  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin  
e-mail: widecka@o2.pl



Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

It was shown that a fixed-dose combination of ramipril and felodipine ER is more efficient than monotherapy with ramipril or felodipine ER. It was also shown that the fixed-dose combination of ramipril and felodipine ER was as efficient as other fixed-dose combinations (verapamil SR and trandolapril or amlodipine and valsartan). Apart from that it was demonstrated that the safety profile of the fixed-dose combination of ramipril and felodipine ER was good and similar to the one of other antihypertensive fixed-dose combinations.

**key words:** blood hypertension, calcium channel blocker, angiotensin converting enzyme inhibitors, monotherapy, combined therapy

*Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 1, pages 13–20*

---

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze w Polsce stanowi duży problem medyczny, społeczny i ekonomiczny. Wyniki programu NATPOL III PLUS zrealizowanego w 2002 roku w grupie osób w wieku 18–93 lat pokazały, że rozpowszechnienie choroby wynosi 29%, odsetek rozpoznanych przypadków 67%, zaś na skuteczne leczenie może liczyć zaledwie 12,5% chorych. Na nadciśnienie tętnicze choruje zatem około 8,8 miliona dorosłych Polaków i tylko 1,1 miliona spośród nich jest skutecznie leczonych. Co więcej, 8,5 miliona Polaków ma ciśnienie wysokie prawidłowe i w związku z zagrożeniem rozwojem nadciśnienia tętniczego powinno stosować aktywną profilaktykę [1–3].

Nadciśnienie tętnicze uważa się za najczęściej występujący modyfikowalny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [4], a te obecnie odpowiadają za około 30% zgonów na świecie [5, 6] i są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce [7].

Mimo potwierdzonej zależności między wysokim ciśnieniem tętniczym a występowaniem chorób sercowo-naczyniowych stosunkowo niewielka liczba pacjentów wie o swojej chorobie i stosuje się do zaleceń lekarza [4, 8]. Dlatego też profilaktyka, skuteczna kontrola i leczenie powikłań nadciśnienia należą do najistotniejszych zadań współczesnej medycyny.

Konsekwencjami niedostatecznej kontroli nadciśnienia tętniczego są: wysoka zachorowalność na chorobę niedokrwienną serca, niewydolność serca i nerek oraz udar mózgu i nagłe zgony. Należy pamiętać, że zależność ryzyka powikłań narządowych od podwyższonego ciśnienia tętniczego ma charakter ciągły, począwszy już od jego niskich wartości uznawanych przez klinicystów za prawidłowe. Wykazano, że u chorych w wieku 40–70 lat wzrost ciśnienia

skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) o 20 mm Hg lub rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) o 10 mm Hg podwaja ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, a globalne ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia jest 3–5 razy wyższe u chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami mającymi prawidłowe ciśnienie [9–11].

W leczeniu nadciśnienia tętniczego stosuje się odpowiednią farmakoterapię, ale też niezależnie od przyjmowanych leków zaleca się wszystkim pacjentom modyfikację trybu życia — rzucenie palenia, normalizację masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu, ograniczenie zawartości soli w spożywanych pokarmach i, jeśli nie ma przeciwwskazań, wzrost aktywności fizycznej [8–9, 12]. Celem prowadzonej terapii powinno być obniżenie całkowitego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, z jednej strony przez obniżenie ciśnienia do wartości poniżej 140/90 mm Hg, jeżeli stan chorego na to pozwala, a z drugiej strony przez kontrolę współistniejących czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [8–10].

Strategia leczenia farmakologicznego kładzie duży nacisk na jego indywidualizację [8–13]. Leczenie można rozpocząć od podawania małych dawek w monoterapii, jednak takie podejście często wymaga długiego czasu do ustalenia leku najlepiej działającego u danego pacjenta i jego odpowiedniej dawki, przy założeniu, że chory będzie stosował się do zaleceń lekarza, a dodatkowo w przypadku pacjentów z grup wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych może to znacznie opóźnić leczenie [9]. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają wybranie kombinacji zredukowanych dawek dwóch leków hipotensyjnych o różnym mechanizmie działania z możliwością podwojenia dawki tej kombinacji, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, by jak najwcześniej kontrolować wysokie ciśnienie. Dostępne dowody przemawiają za tym, aby gdy tylko jest to możliwe, stosować preparaty złożone będące stałymi połączeniami dwóch leków w jednej tabletkie [10]. Takie podejście powinno także zminimalizować występowanie działań niepożądanych leków stosowanych w monoterapii i uprościć ich podawanie, co z kolei doprowadzi do lepszej współpracy ze strony pacjentów [8–10]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi do preferowanych połączeń należy zaliczyć preparaty łączone inhibitora konwertazy angiotensyny z antagonistą wapnia [10].

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) hamują działanie enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II, a tym samym obniżają działanie hi-

pertensyjne tej ostatniej. Antagoniści wapnia wykazują zdolność do zwiększania skuteczności hipotensyjnej pozostałych grup leków, stosuje się je w terapii I rzutu. Również ACE-I są wskazane do stosowania w I rzucie w terapii hipotensyjnej [4, 8–10], szczególnie u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą, nefropatią, chorobą niedokrwinną serca, po zawale serca, a także u pacjentów z nadciśnieniem powikłanym przerostem lewej komory serca.

## Material i metody

Celem opracowania była ocena efektów klinicznych (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) stosowania preparatu złożonego zawierającego ramipril i felodipinę ER w leczeniu nadciśnienia tętniczego w porównaniu z ramiprilem lub felodipiną ER stosowanymi w monoterapii lub z preparatami złożonymi zawierającymi werapamil SR i trandolapril oraz amlodipinę i walsartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Na podstawie potencjalnych różnic odnośnie skuteczności, kosztów i preferencji między ocenianą interwencją a komparatorami nie wyodrębniono i nie analizowano żadnych subpopulacji w ramach rozważanej populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Komparatory wybrane dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa w odniesieniu do terapii preparatem złożonym zawierającym ramipril oraz felodipinę ER to monoterapia nadciśnienia tętniczego z zastosowaniem ramiprilu lub felodipiny ER lub preparat złożony zawierający werapamil SR i trandolapril lub amlodipinę i walsartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wybór komparatorów konsultowano z osobami posiadającymi odpowiednią wiedzę kliniczną, z ekspertami klinicznymi w dziedzinie hipertensjologii.

Przegląd systematyczny przygotowano z wykorzystaniem zasad medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*) oraz na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej i ekonomicznej oceny technologii medycznych [według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)] [14]. Zgodnie z zasadami EBM największą wartość w odniesieniu do leków przeciwnadciśnieniowych ma przeprowadzenie oceny wpływu podawania tych preparatów na: ryzyko zgonu, jakość życia oraz kontrolę i utrzymywanie się stałych wartości ciśnienia tętniczego. Istotny jest również wpływ tych leków na występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym, takich jak ostre incydenty wieńcowe lub udary mózgu. Z kolei najbardziej obiektywne wnioski dotyczące względnej efektywności leków stosowanych

w tym samym wskazaniu można uzyskać na podstawie bezpośredniej analizy porównawczej opartej na randomizowanych badaniach klinicznych, w ramach których bezpośrednio porównywano analizowane substancje aktywne (badania *head-to-head*). W przypadku braku możliwości bezpośredniego porównania należy przeprowadzić porównanie pośrednie.

Punktem wyjścia dokonania oceny efektywności klinicznej w poszczególnych wskazaniach był systematyczny przegląd medycznych baz danych — *The Cochrane Controlled Clinical Trials* (CENTRAL), Medline (Pubmed), Embase. Przeszukiwanie tych baz danych odbyło się zgodnie z opracowaną strategią. Korzystano również z doniesień literaturowych (referencji) zawartych w bibliografii odnalezionych publikacji dotyczących badań klinicznych, przeszukiwano ręcznie piśmiennictwo zawarte w odnalezionych pełnych tekstach publikacji (*hand-searching*), analizowano także opracowania wtórne pod kątem odnalezienia dodatkowych badań pierwotnych; wyszukiwania nie ograniczono czasowo.

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria wiarygodności oceniono pod kątem przydatności do analizy na podstawie obecności rozpatrywanych komparatorów w ramach jednego badania klinicznego — tak zwanego badania ramię w ramię (*head-to-head*), a więc zapewniającego możliwość bezpośredniego porównania w analizowanym wskazaniu złożonego preparatu ramiprilu i felodipiny ER z komparatorami. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą niezmodyfikowanej skali Jadad oceniającej poprawność metodologiczną badania. Do analizy włączono badania przeprowadzone z udziałem ludzi, których wyniki opublikowano w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim.

W odniesieniu do porównania preparatu złożonego zawierającego ramipril i felodipinę z preparatami złożonymi zawierającymi werapamil SR i trandolapril lub walsartan i amlodipinę nie odnaleziono badań klinicznych, w ramach których bezpośrednio porównywano ich efektywność kliniczną. W związku z tym wykonano porównanie pośrednie z zastosowaniem tak zwanej metody Buchera.

## Wyniki

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych (Medline, Embase, Cochrane i inne) odnaleziono łącznie 7 publikacji referencyjnych [15–20], które zostały wykorzystane w poszczególnych subanalizach.

Poszczególne artykuły referencyjne dotyczyły:

— stosowania preparatu złożonego zawierającego ramipril i felodipinę ER w porównaniu z monoterapią ramiprilem w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [15–17];

— stosowania preparatu złożonego zawierającego ramipril i felodipinę ER w porównaniu z monoterapią felodipiną ER w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [15, 17];

— stosowania preparatu złożonego zawierającego ramipril i felodipinę ER w porównaniu ze stosowaniem preparatu złożonego zawierającego werapamil SR i trandolapril w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [16, 18, 19];

— stosowania preparatu złożonego zawierającego ramipril i felodipinę ER w porównaniu ze stosowaniem preparatu złożonego zawierającego amlodipinę i walsartan w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [16, 20].

Ocenianymi parametrami klinicznymi były głównie:

- zmiany w SBP;
- zmiany w DBP;
- ryzyko braku odpowiedzi na leczenie;
- profil bezpieczeństwa.

W analizie wykazano, że zastosowanie preparatu złożonego zawierającego 2,5 mg ramiprilu i 2,5 mg felodipiny ER w miejsce monoterapii ramiprilem w dawce 2,5 mg powoduje znamienne lepszą redukcję SBP w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie (średnia ważona różnic [WMD, *weighted mean difference*] = -8,20; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*]: od -8,74 do -7,66);  $p < 0,00001$  i redukcję DBP w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie (WMD = -5,40; 95% CI: od -5,82 do -4,98;  $p < 0,00001$ ). Ponadto preparat złożony powodował znamienne zmniejszenie ryzyka braku odpowiedzi na leczenie w 4-tygodniowym okresie badania (współczynnik ryzyka [RR, *risk ratio*] = 0,39; 95% CI: 0,24–0,64;  $p = 0,0002$ ) [17]. Obliczono, że zastosowanie preparatu złożonego w miejsce monoterapii ramiprilem w populacji 2 pacjentów (liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu [NNT, *number needed to treat*] = 2; 95% CI: 2–4) spowoduje u jednego pacjenta więcej odpowiedzi na leczenie w postaci spadku SBP poniżej 140 mm Hg i DBP poniżej 90 mm Hg lub spadku SBP o  $\geq 15$  mm Hg i spadku DBP o  $\geq 10$  mm Hg w porównaniu z okresem sprzed rozpoczęcia leczenia (okres badania — 4 tyg.) [17].

W badaniu trwającym 12 tygodni wykazano, że preparat złożony zawierający 2,5 mg ramiprilu i 2,5 mg felodipiny ER w porównaniu z monoterapią ramiprilem w dawce 2,5 mg powoduje znamiennej redukcję SBP (WMD = -3,26; 95% CI: od -6,52 do

-0,01;  $p < 0,05$ ; analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT, *intention-to-treat*]) i redukcję DBP (WMD = -1,82; 95% CI: od -3,58 do -0,05;  $p = 0,04$ ). Stwierdzono także (w przypadku terapii preparatem złożonym) znamienne obniżenie ryzyka braku odpowiedzi na leczenie (RR = 0,74; 95% CI: 0,57–0,96);  $p = 0,02$ ; analiza PPA). Obliczono, że zastosowanie preparatu złożonego w miejsce monoterapii w populacji 9 pacjentów (NNT = 9; 95% CI: 5–55) spowoduje u jednego pacjenta większą odpowiedź na leczenie w postaci spadku DBP  $\geq 90$  mm Hg lub spadku DBP o  $\geq 10$  mm Hg w porównaniu z okresem sprzed rozpoczęcia leczenia (okres badania — 12 tyg.) [15].

Dla preparatu złożonego zawierającego 5 mg ramiprilu i 5 mg felodipiny ER stosowanego w miejsce monoterapii ramiprilem w dawce 5 mg stwierdzono znamienne lepszą redukcję SBP (WMD = -8,70; 95% CI: od -9,75 do -7,65;  $p < 0,00001$ ), znamienne lepszą redukcję DBP (WMD = -5,80; 95% CI: od -6,36 do -5,24;  $p < 0,00001$ ) oraz znamienne lepszą redukcję średniego ciśnienia tętniczego krwi w okresie leczenia wynoszącym 6 tygodni (WMD = -7,08; 95% CI: od -7,68 do -6,48;  $p < 0,00001$ ) [16].

Dla preparatu złożonego zawierającego 5 mg ramiprilu i 5 mg felodipiny ER stosowanego w miejsce monoterapii ramiprilem w dawce 10 mg w 6-tygodniowej obserwacji stwierdzono znamienne lepszą redukcję SBP (WMD = -9,20; 95% CI: od -10,27 do -8,13;  $p < 0,00001$ ), znamienne lepszą redukcję DBP (WMD = -3,20; 95% CI: od -3,74 do -2,66;  $p < 0,00001$ ) oraz znamienne lepszą redukcję średniego ciśnienia tętniczego (WMD = -4,97; 95% CI: od -5,59 do -4,35;  $p < 0,00001$ ) [16].

Stwierdzono, że zastosowanie preparatu złożonego zawierającego 2,5 mg ramiprilu i 2,5 mg felodipiny ER w miejsce monoterapii felodipiną ER w dawce 2,5 mg powoduje znamienne lepszą redukcję SBP w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie (WMD = -7,80; 95% CI: od -8,34 do -7,26;  $p < 0,00001$ ) i znamienne lepszą redukcję DBP w takim samym okresie leczenia (WMD = -4,20; 95% CI: od -4,62 do -3,78;  $p < 0,00001$ ). Ponadto stwierdzono, że preparat złożony stosowany w miejsce monoterapii powoduje znamienne obniżenie ryzyka braku odpowiedzi na leczenie (RR = 0,47; 95% CI: 0,28–0,79;  $p = 0,004$ ). Obliczono, że zastosowanie preparatu złożonego w miejsce monoterapii w populacji 3 pacjentów (NNT = 3; 95% CI: 2–9) spowoduje u jednego z nich większą odpowiedź na leczenie w postaci spadku SBP poniżej 140 mm Hg i DBP poniżej 90 mm Hg lub spadku SBP o  $\geq 15$  mm Hg i spadku DBP o  $\geq 10$  mm Hg w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia (okres badania — 4 tyg.) [17].



Ponadto wykazano, że preparat złożony stosowany w miejsce monoterapii felodipiną ER w dawce 2,5 mg powoduje znacząco lepszą redukcję SBP w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni (WMD = -3,2;  $p = 0,03$ ) i znacząco lepszą redukcję DBP w takim samym okresie leczenia (WMD = -1,96; 95% CI: od -3,79 do -0,13;  $p = 0,04$ ). Ponadto preparat złożony stosowany w miejsce monoterapii 2,5 mg felodipiny ER powoduje znaczące obniżenie ryzyka braku odpowiedzi na leczenie (RR = 0,74; 95% CI: 0,59–0,94;  $p = 0,01$ ; analiza ITT). Obliczono, że zastosowanie preparatu złożonego w miejsce monoterapii w populacji 8 pacjentów (NNT = 8; 95% CI: 5–39) spowoduje u jednego z nich większą odpowiedź na leczenie w postaci spadku DBP  $\geq 90$  mm Hg lub spadku DBP o  $\geq 10$  mm Hg w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia (okres badania — 12 tyg.) [15].

Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy analizowanymi grupami (preparat złożony zawierający 2,5 mg ramiprilu i 2,5 mg felodipiny ER *v.* monoterapia 2,5 mg felodipiny ER) w 6-tygodniowej obserwacji odnośnie maksymalnej redukcji średniej wartości SBP w trakcie pierwszych 6 godzin od przyjęcia leku (WMD = 5,30; 95% CI: od -2,02 do 12,62;  $p = 0,16$ ), maksymalnej redukcji średniej wartości DBP w trakcie pierwszych 6 godzin od przyjęcia leku (WMD = 0,60; 95% CI: od -4,32 do 5,52;  $p = 0,81$ ), redukcji średniego SBP mierzonego w ciągu 24 godzin w 1. i 28. dniu badania (WMD = -2,40; 95% CI: od -6,06 do 1,26;  $p = 0,20$ ), redukcji średniego DBP mierzonego w ciągu 24 godzin w 1. i 28. dniu badania (WMD = -1,50; 95% CI: od -4,00 do 1,00;  $p = 0,24$ ), redukcji średniego SBP mierzonego w ciągu dnia w 1. i 28. dniu badania (WMD = -2,80; 95% CI: od -6,59 do 0,99;  $p = 0,15$ ), redukcji średniego DBP mierzonego w ciągu dnia w 1. i 28. dniu badania (WMD = -2,00; 95% CI: od -4,57 do 0,57;  $p = 0,13$ ), redukcji średniego SBP mierzonego w nocy w 1. i 28. dniu badania (WMD = -1,30; 95% CI: od -5,76 do 3,16;  $p = 0,57$ ), redukcji średniego DBP mierzonego w nocy w 1. i 28. dniu badania (WMD = -0,60; 95% CI: od -3,86 do 2,66;  $p = 0,72$ ) [17].

W analizie wykazano, że preparat złożony zawierający 5 mg ramiprilu i 5 mg felodipiny ER stosowany w miejsce monoterapii 5 mg felodipiny ER powoduje znacząco lepszą redukcję SBP w 6-tygodniowym okresie leczenia (WMD = -9,50; 95% CI: od -10,49 do -8,51;  $p < 0,00001$ ) [16], znacząco lepszą redukcję DBP w 6-tygodniowym okresie leczenia (WMD = -2,70; 95% CI: od -3,20 do -2,20;  $p < 0,00001$ ) [20] oraz znacząco lepszą redukcję średniego ciśnienia tętniczego krwi w takim samym okre-

sie leczenia (WMD = -4,87; 95% CI: od -5,39 do -4,35);  $p < 0,00001$ ) [16].

W analizie wykazano, że preparat złożony zawierający 5 mg ramiprilu i 5 mg felodipiny ER stosowany zamiast monoterapii felodipiną ER w dawce 10 mg nie powoduje znaczących różnic odnośnie redukcji SBP w okresie leczenia wynoszącym 6 tygodni (WMD = -0,90; 95% CI: od -1,88 do 0,08;  $p = 0,07$ ); zanotowano jednak, że preparat złożony powoduje znacząco lepszą redukcję DBP w 6-tygodniowym okresie leczenia (WMD = 0,60; 95% CI: 0,09–1,11;  $p = 0,02$ ) oraz znacząco lepszą redukcję średniego ciśnienia tętniczego krwi w takim samym okresie leczenia (WMD = 1,09; 95% CI: 0,55–1,63;  $p < 0,0001$ ) [16].

W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, że preparat złożony zawierający 2,5 mg ramiprilu i 2,5 mg felodipiny ER w porównaniu z monoterapią felodipiną ER w dawce 2,5 mg powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia nasilonego kaszlu w 12-tygodniowym okresie obserwacji [17]. Nie stwierdzono pomiędzy analizowanymi grupami różnic w ryzyku wystąpienia poszczególnych innych działań niepożądanych (ból głowy w okresie 4 i 12 tygodni obserwacji, zawroty głowy w 4-tygodniowym okresie obserwacji, wazodylatacja w czasie 12 tygodni obserwacji, obrzęki obwodowe w czasie 12 tygodni obserwacji, osłabienie w 4-tygodniowym okresie obserwacji, uczucie niepokoju w 4-tygodniowej obserwacji, uderzenia gorąca w 4-tygodniowej obserwacji, nudności w 4-tygodniowej obserwacji) [15, 17]. Okazuje się zatem, że mimo obecności dwóch substancji aktywnych zastosowanie 2,5 mg ramiprilu i 2,5 mg felodipiny ER w postaci preparatu złożonego nie powoduje wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią 2,5 mg felodipiny ER, z wyjątkiem zwiększonego ryzyka wystąpienia kaszlu.

W porównaniu pośrednim wykazano, że zastosowanie preparatu złożonego zawierającego 5 mg ramiprilu i 5 mg felodipiny ER w miejsce preparatu złożonego zawierającego 180 mg werapamilu SR i 2 mg trandolaprilu powoduje podobne obniżenie SBP (WMD = -8,00; 95% CI: od -2,92 do 18,92;  $p = 0,15$ ) i DBP (WMD = 1,60; 95% CI: od -3,72 do 6,92;  $p = 0,56$ ) [16, 18, 19] — nie wykazano znaczących różnic odnośnie wpływu na SBP i DBP pomiędzy tymi preparatami złożonymi.

W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnotowano między analizowanymi grupami (5 mg ramiprilu i 5 mg felodipiny ER *v.* 180 mg werapamilu SR i 2 mg trandolaprilu) istotnych różnic dotyczących ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (ból głowy, kaszlu, zawrotów głowy) [16, 19].

W porównaniu pośrednim wykazano, że zastosowanie preparatu złożonego zawierającego 5 mg ramiprilu i 5 mg felodipiny ER w miejsce preparatu złożonego zawierającego 5 mg amlodipiny i walsartan (w dawce 80 mg lub 160 mg) powoduje podobne obniżenie SBP i DBP (ustalenie znamienności statystycznej między analizowanymi grupami było niemożliwe) [16, 20] — brak znamiennych różnic odnośnie wpływu na SBP i DBP między tymi preparatami złożonymi.

W zakresie profilu bezpieczeństwa stwierdzono, że preparat złożony zawierający ramipril i felodipinę ER stosowany zamiast preparatu złożonego zawierającego amlodipinę i walsartan powoduje znamienne zwiększenie ryzyka wystąpienia bólu głowy [16, 20]. Natomiast nie wykazano między analizowanymi grupami różnic odnośnie ryzyka wystąpienia innych działań niepożądanych (obrzęki obwodowe, zawroty głowy, nudności) [16, 20].

## Dyskusja

Pomimo postępu, jaki dokonuje się w zakresie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, większość współczesnych leków stosowanych w monoterapii wykazuje skuteczność tylko u około 50% chorych [21]. Szacuje się, że nawet 70–80% pacjentów wymaga podania preparatów złożonych, a są one szczególnie zalecane jako leki I rzutu w terapii chorych z grup wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [4, 8, 10].

Jedną z podstawowych zalet preparatów złożonych zawierających leki hipotensyjne jest poprawa skuteczności działania już od początku stosowania ze względu na addytywne, a czasem synergistyczne działanie dwóch lub więcej różnych mechanizmów obniżających ciśnienie tętnicze oraz wzajemne hamowanie kompensacyjnych reakcji hipertensyjnych wywołanych przez poszczególne składniki.

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być istotne klinicznie efekty zdrowotne. Ponieważ we włączonych do przeglądu publikacjach nie odnaleziono oceny najważniejszych klinicznie pierwszorzędowych punktów końcowych, oceniano surogaty (autorzy raportu stwierdzili, że surogaty mają kliniczny związek z analizowanym schorzeniem).

Główne punkty końcowe analizowane w opracowaniu stanowiły takie efekty kliniczne, jak zmiany w SBP i DBP oraz działania niepożądane (ból głowy, oszołomienie, nudności).

Dawki preparatu złożonego zawierającego ramipril oraz felodipinę ER odpowiadające dawkom za-

wartym w zarejestrowanych w Polsce preparatach złożonych stosowano w jednej z grup w badaniu [16] — 5/5 mg/dobę — oraz w badaniu [17] — 2,5/2,5 mg/dobę.

Po przeprowadzeniu systematycznego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono trzy randomizowane badania kliniczne, umożliwiające porównanie preparatu złożonego zawierającego ramipril i felodipinę ER z preparatem złożonym zawierającym trandolapril oraz werapamil SR [16, 18, 19] oraz amlodipinę i walsartan w terapii nadciśnienia tętniczego [16, 20]. Wszystkie włączone do przeglądu systematycznego badania pierwotne charakteryzują się wysoką wiarygodnością, według klasyfikacji doniesień naukowych są badaniami eksperymentalnymi (podtyp IIA).

W badaniu opisanym w publikacjach [18–20] stosowano dawki substancji aktywnych odpowiadające zarejestrowanemu w Polsce preparatowi złożonemu składającemu się z trandolaprilu i werapamilu SR (odpowiednio 2 mg i 180 mg) oraz preparatowi złożonemu składającemu się z amlodipiny i walsartanu (odpowiednio 5 mg i 80 mg lub 160 mg). Porównano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa właśnie tych kombinacji substancji aktywnych, które są zarejestrowane w Polsce do stosowania jako preparaty złożone.

Po wykonaniu porównania pośredniego wykazano, że oceniane preparaty złożone cechują się podobną skutecznością kliniczną w zakresie zmian w SBP i DBP. Szczególnie ważne wydają się dane dotyczące obniżenia DBP — ponieważ obecnie uważa się, że redukcja DBP jest najważniejszym elementem normalizacji ciśnienia tętniczego (obniżenie SBP w mniejszym stopniu wiąże się ze spadkiem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu lub wylewu krwi) [16]. Oczywiście należy także zaznaczyć, że w poszczególnych badaniach wykazano znamienne lepszą skuteczność odpowiednich preparatów złożonych nad wspólnym komparatorem — placebo. Oznacza to, że zarówno preparat złożony składający się z ramiprilu i felodipiny, z trandolaprilu i werapamilu SR, jak i z amlodipiny i walsartanu mają potwierdzoną klinicznie skuteczność w obniżaniu średniego SBP i DBP.

W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, że analizowane preparaty cechują się niskim ryzykiem wystąpienia powikłań i nie stwierdzono między analizowanymi grupami znamiennych różnic dotyczących ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (oszołomienia czy nudności) [16, 20].

Jedną z podstawowych zalet preparatów zawierających połączenia leków hipotensyjnych jest poprawa skuteczności hipotensyjnej już od początku stosowania terapii. Istnieją co najmniej dwa powody

wysokiej efektywności preparatów zawierających małe dawki leków hipotensyjnych. Pierwszy z nich to addytywne, a czasem synergistyczne działanie dwóch lub więcej różnych mechanizmów obniżających ciśnienie tętnicze. Drugi to wzajemne hamowanie kompensacyjnych reakcji hipertensyjnych wywołanych przez poszczególne składniki.

Połączenie ramiprilu oraz felodipiny o przedłużonym uwalnianiu wywiera znacznie większy efekt hipotensyjny niż zastosowanie składników aktywnych leku w monoterapii. Ponadto stosowanie preparatu złożonego pozwala zredukować o połowę dawkę jednego ze składników stosowanych w monoterapii; zaobserwowano taką samą skuteczność przy stosowaniu:

— preparatu złożonego zawierającego 5 mg ramiprilu oraz 5 mg felodipiny ER lub monoterapii felodipiną ER w dawce 10 mg;

— preparatu złożonego zawierającego 5 mg ramiprilu oraz 5 mg felodipiny ER lub monoterapii ramiprilem w dawce 10 mg;

— preparatu złożonego zawierającego 2,5 mg ramiprilu oraz 2,5 mg felodipiny ER lub monoterapii felodipiną ER w dawce 5 mg;

— preparatu złożonego zawierającego 2,5 mg ramiprilu oraz 2,5 mg felodipiny ER lub monoterapii ramiprilem w dawce 5 mg.

Jest to szczególnie ważne, gdyż w przypadku strategii leczenia hipotensyjnego opierającej się na monoterapii próba zwiększania dawki leku w celu uzyskania zadowalającego efektu hipotensyjnego może prowadzić do wystąpienia lub nasilenia działań niepożądanych. Zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia jest jednym z podstawowych warunków poprawy współpracy pacjenta i kontynuacji długotrwałej terapii nadciśnienia tętniczego.

Rezultaty kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych, które są najbardziej wiarygodnym źródłem informacji i zostały odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych, wskazują na bardzo korzystne wyniki dla preparatu złożonego zawierającego ramipril oraz felodipinę ER w zakresie profilu bezpieczeństwa w porównaniu z ramiprilem lub felodipiną ER stosowanymi w monoterapii [15–17].

Bardzo ważnym aspektem stosowania preparatu złożonego jest jego znamienne lepsza (w porównaniu z monoterapią) kontrola SBP i DBP we wszystkich analizowanych badaniach referencyjnych. Badania kliniczne wskazują na znaczną poprawę odnośnie najważniejszych parametrów obrazujących efekty leczenia hipotensyjnego (takich jak SBP i DBP). Podawanie leku złożonego zawierającego ramipril i felodipinę ER jest także

wskazane ze względu na to, że większy odsetek pacjentów leczonych tym preparatem odpowiada na leczenie (dzięki temu, że ich ciśnienie ulega w większym stopniu normalizacji).

Preparat złożony charakteryzuje się jednocześnie dobrym profilem bezpieczeństwa. Lek złożony zawierający ramipril i felodipinę ER może być z powodzeniem wykorzystany w populacji pacjentów, którzy wykazują zbyt dużą tolerancję i słabą odpowiedź kliniczną względem monoterapii którymkolwiek ze składników leku [15–17].

W porównaniach pośrednich wykazano natomiast, że preparat złożony jest równie skuteczny w zakresie obniżania SBP i DBP jak inne preparaty złożone zawierające amlodipinę i walsartan lub werapamil SR i trandolapril. Oznacza to, że analizowany preparat oprócz zastosowania jako lek I rzutu, może stanowić skuteczną klinicznie alternatywę dla innych preparatów złożonych (np. w sytuacji nietolerowania innych składników aktywnych zawartych w innych preparatach złożonych) [16, 18–20].

Jednocześnie stwierdzono dobry profil bezpieczeństwa analizowanych terapii. Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych było podobne w przypadku preparatu zawierającego ramipril i felodipinę ER, jak i w przypadku innych analizowanych preparatów złożonych [16, 19–20].

## Streszczenie

**Wstęp** W leczeniu nadciśnienia tętniczego będącego najczęstszą chorobą układu sercowo-naczyniowego w I rzucie terapii stosuje się monoterapię lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi, moczopędnymi, antagonistami wapnia, inhibitorami konwertazy angiotensyny czy antagonistami receptora angiotensyny II. Jednak 70–80% pacjentów wymaga podawania preparatów złożonych w celu skutecznej kontroli nadciśnienia. Zalecanym lekiem I rzutu w terapii skojarzonej jest antagonistą wapnia (np. felodipina); połączenie tych preparatów z inhibitorami konwertazy angiotensyny może dać bardzo dobry efekt terapeutyczny ze względu na uzupełniające się działanie obu terapeutyków. Celem pracy była ocena efektów klinicznych wyrażonych skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem stosowania preparatu złożonego zawierającego ramipril i felodipinę ER w leczeniu nadciśnienia tętniczego w porównaniu z ramiprilem lub felodipiną ER stosowanymi w monoterapii lub z preparatami złożonymi zawierającymi werapamil SR i trandolapril lub amlodipinę i walsartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

**Materiał i metody** Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami opracowywania przeglądu systematycznego medycznych baz danych określonych na podstawie Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Analizy i prezentacje wyników badań klinicznych dokonano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM). W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych na temat efektywności klinicznej omawianych preparatów leczniczych przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych.

**Wyniki** W wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych (Medline, Embase, Cochrane i inne) odnaleziono łącznie 7 publikacji referencyjnych, które zostały wykorzystane w poszczególnych subanalizach. Stwierdzono, że preparat złożony zawierający ramipril i felodipinę ER jest skuteczniejszy niż monoterapia prowadzona z zastosowaniem różnych dawek składników aktywnych leku oraz równie skuteczny jak inne preparaty złożone (zawierające werapamil SR i trandolapril lub amlodipinę i walsartan). Ponadto wykazano, że analizowany preparat złożony cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa zbliżonym do opisanego dla innych analizowanych preparatów złożonych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, antagonisty wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny, monoterapia, preparat złożony

*Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 1, strony 13–20*

## Piśmiennictwo

- Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 557–562.
- Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005; 1 (14 supl. 2): 10–16.
- Knobler H., Abbasi F., Lamendola C., Reaven G.M. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in subjects with prehypertension. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2011; 8 (1): 43–46.
- Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007; 3: 783–795.
- Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. i wsp. On behalf of the SCORE project group. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 987–1003.
- Prewencja, wykrywanie, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). NIH Publication No. 03–5233, May 2003.
- Kawecka-Jaszcz K., Bilo G. Zapobieganie sercowo-naczyniowym powikłaniom nadciśnienia w świetle nowych programów badawczych. *Pol. Prz. Kard.* 2002; 4 (supl. 2): 9–12.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1462–1536.
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12 (5): 317–342.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 25: 2121–2158.
- Rywik S. Epidemiology of arterial hypertension with emphasis on population studies conducted in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 105 (supl): 253–256.
- He J., Whelton P.K., Appel L.J., Charleston J., Klag M.J. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 544–549.
- Kaplan N.M. Low-dose combination in the treatment of hypertension: theory and practice. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 707–710.
- Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). *Kra-ków–Warszawa* 2007.
- Poisson P., Bauer B., Schueler E., Rangoonwala B. Ramipril and felodipine: a comparison of the efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy. *Curr. Med. Res. Opin.* 1996; 13 (8): 445–456.
- Scholze J., Bauer B., Massaro J. Antihypertensive profiles with ascending dose combinations of ramipril and felodipine ER. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21 (8): 1447–1462.
- Scholze J., Bida M., Hansen A. i wsp. Initiation of hypertension treatment with a fixed-dose combination or its mono-components — does it really matter? *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60 (3): 265–274.
- de Leeuw P.W., Notter T., Zilles P. i wsp. Comparison of different fixed antihypertensive combination drugs: a double-blinding, placebo controlled parallel group study. *J. of Hyp.* 1997; 15: 87–91.
- Levine J.H., Applegate W.B. Trandolapril and verapamil slow release in the treatment of hypertension: a dose-response assessment with the use of a multifactorial trial design. *Curr. Ther. Res.* 1997; 58 (6): 361–374.
- Philipp T. i wsp. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as a monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin. Ther.* 2007; 29: 563–580.
- Broda G., Zdrojewski T. Czy w Polsce na progu XXI wieku nadciśnienie tętnicze jest prawidłowo diagnozowane i skutecznie leczone. *Kardiolog. Pol.* 2002; 56: 230–233.